

生体の疼痛について

About the Pain in Living Body

倉 林 謙

Yuzuru KURABAYASHI MD, Phd., V M H

岡山大学医学部客員研究員

Visiting Scholar of Okayama University Medical School

Summary

About the pain in the living body, In the feeling of the living body of the pain, the living body is proof to be alive. In causing the pain, some abnormalities are often found in the internal organs that corresponds to the part of the body. It is called internal organs parietal reflection in the Oriental medicine. The function of internal organs can normalize in accentuation if some treatments are given from outside of the body of the skin for this case. It is necessary to use and the analgesic regardless of strength ..experiment.. Invading when the animal experiment treatment is given because there is a narcotic to which the action of relieving pain is weak, too, even if general anesthesia is given. The kind of the analgesic can recommend non-steroid analgesic from an insignificant thing of the certainty and the side effect in the effect, and is technology in the animal experiment where the nociceptive stimulus is generated. There is a layer structure of numerical layer in the corner part after hitting this entrance, and the kind of the peripheral nerve fiber is also different though sense information from the tip enters the spinal cord through the root after the spinal cord. It is necessary to consider enough analgesic use in the animal experiment to which the generation of the pain is forecast.

1. はじめに

生体と疼痛は、古い農耕・狩猟の時代の歴史から沿革を辿って今日に至っている。痛みを感じることは生体が生きている証であり、痛みを感じない人は体に危害を予知することが出来ないことであり、傷つき、感染し、成長も妨げられて短命に終わらざるを得ないことになるほど、命の保護に直結する情報源である。痛みは病気や障害に伴う症候であるとしてその研究が遅れたのであるが痛みを研究することが人間の苦痛を無くすために有効であり、人間性のある研究であると認められ、国内外の研究会や学会が結成された所以である。その結果、痛みを起こす物質の存在が分かり、その刺激が脳へ伝達されるまでの神経学的経路についても次第に明確化しつつある。苦痛をヒトに与えることがないようヒトの倫理審査が厳しく行われているのは人間そのものに与える疼痛故その苦痛を感じさせないようにするモラルが問われている。一方、動物実験においても疼痛を動物に与え、苦痛を与えないようにするため、動物実験の倫理審査を行い動物実験にまで規制が厳しくなっている昨今である。

A. 古典的な和痛法

現在では痛みを鎮める方法あるいは無痛法は、日常茶飯事に行われているが、古くはボクシングのノックアウトダウンのような意識を失わせて、拔牙や割礼のような簡単な手術を行ったようである。また、先史時代では、処置時間が長い場合は神経を圧迫してしびれさせてからその支配領域の手術をしていたことが分かっている。また、頸動脈の圧迫は頸の周囲に帯を巻いて行い一過性の脳虚血を起こして意識を回復しないうちに素早く手術を行う方法をとって

いた。インカではコカの葉を噛みその唾液を患部に落として痛みを鎮め、麻痺させて手術をしたことも記されている。また、損傷を受けた部位のマッサージ、冷水、温水等につけたり、日光浴や火にあぶって痛みを和らげる治療法も知っていた。また、痛みを感じさせないため意識を失わせることや血行障害を起こして神経の活動性を停止させ、局所的に無感覚にさせること、触る、圧する、振動させるという太い神経を活動させて、細い神経によって伝えられる痛みを抑える方法をとっていたようである。また、シビレエイの放電現象を用いて神経痛や頭痛の治療をしていたことは生物発生電気のよい研究材料となった。また、温浴、マッサージ等は温泉、大浴場があったことから察せられる。一方、東洋では按摩という手技があるが、経絡に沿った按（おさえる・瀉）摩（撫でる・補）は針灸治療や漢方薬とともに、東洋医学の流れの中にあって現在に至っている。また古代の手術にはナイフ、鋸、ランセットが記されていることからこのような道具が使用されていたようである。また、その間催眠術使用されたこともあるようである。また、鎮痛剤としてワイン（アルコール）、ひよす（古代バビロニア人が粉末・丸剤として鎮痛に用いていた）、マンダラゲ（スコポラミン、ヒヨスチアミンを含む物質で、花岡青洲が乳癌の手術に用いた例は有名である）。けし（今の阿片ともいわれ、患者の麻酔に使用されていた）。その後、麻薬を鎮痛剤として現在も濃度を薄くして使用しているが、鎮痛効果はあるが、常用することにより禁断現象が発現することがあり、医療以外の使用は禁止されており、麻薬取締法にて規制されている。

B. 現代の全身・局所麻酔ができるまで

1) 全身麻酔について

昔から知られていた薬用植物の煎茶汁の内服が、催眠剤として展開されていたが、ルネッサンス期のバレによって否定され、手術部の神経圧迫時の苦痛を避けるために再び阿片、アルコールが見直され、1721年のロンドン薬局ラヘンデルチンキが麻痺を起こす適薬であることが報ぜられた。その後、我が国にオランダ医学の知識が入り、13世紀から、まんだらげ(曼陀羅華)を用いた中国系の知識を踏まえて、花岡青洲の通仙散が誕生する。この処方、京都の花井一大西方の改良でまんだらげの量が多いこと、溶剤として酒の代わりに水煎を採用したところ、薬効と安全面が配慮された特徴がある。その後、門下に継承され、広く応用されていたが、研究がなく、欧州のエーテル、笑気、クロロフォルム等の近代麻酔薬に取って代わられた。

近代麻酔学は、1846年、ウィリアムモートンがエーテルを使って、外科医のメスの痛みから人類を救った時を契機として、画期的な展開を見せて今日に至っている。麻酔の欧米語は *anaesthesia* で、無感覚ないし無意識の状態という意味である。モートンによるエーテル麻酔の成功により、知覚の完全喪失状態を表現する言葉として医師で詩人である O.W.ホームズ(1809-1894)がモートン宛の手紙に *anaesthesia* を、それをおこす薬物を *anaesthetic agent* と提案したのが今日の語源になっている。

エーテルの発祥は、13世紀初めに錬金術師ルーリウスがピトリオール(硫酸)とワイン(アルコール)の精を加熱して発見されたとあるが、阿片チンキを作ったパラケルススが鶏に少量のエーテルを与えて無意識にさせ長時間眠りから何の後遺症もなく覚醒したことに強い印象を受け、よい香りの「ピトリオール」として知られていたエーテルが痛みを和らげると考えた。また酸素やエーテルが呼吸器疾患の治療に用いられていたものの麻酔作用としては忘れられていた。

亜酸化窒素の吸入が動物を殺すことを知っていた医師は、17歳の少年デービーが吸入し、体中を奇天烈で陽気な快感が満ち、寛ぎ、微笑み、ワット笑い出したことから笑気として知られるようになった。笑気の麻酔作用を初めて発見した彼は嗜癖傾向に陥って、その快感を求めてこっそり吸入していた。ある日、歯痛を和らげ、3回吸入すると歯痛を和らげることを知り、長時間吸入により無感覚から死に至ることを知った。後日、呼吸器疾患の吸入療法を行っていたが、他の医師も追試したところ患者は軽快せずに笑い出してしまった。

吸入した後の感覚について詩人コレリッジは、「極めて官能的な感覚だった。外界はうすぼんやりと霞み、恍惚としたものを見た。3分ちょっとの間、新しい感覚にしたった」と感想を漏らした。デービーも同様「胸から手足にまでぞくぞくする感じが広が

って、とてもよい感じが四肢にあふれ、眼がくらむよう部屋は音ははっきり聞こえ、自分というものは完全に気づいていた。この快感が増すにつれ外のことへの関心を全く失い、心の中の視像がづきづきと行き去り、感じているものが言葉と結びつき高貴なものであったと言っている。

1844年、ウエルズが笑気麻酔で抜歯術を試みて除痛に成功していることから、除痛法として最近まで使用されていた。

1805年、エーテル吸入が肺炎末期の苦痛除去に有用だとレンが報告しているが、デービーの弟子であるファラデーが、エーテル蒸気と空気の混合物の吸入が催眠、無意識にする作用を起こすとみて、1818年匿名で発表されたが医師の注目をひかなかったため、科学者の研究に向かってしまったのである。

また、エーテル吸入麻酔は、吸入に際して、口腔粘膜の刺激性があり、そのため唾液や気管分泌物の充進を認めるため、アトロピンによって唾液分泌抑制を図らなければならない。また、引火性、爆発性があるので換気装置が無いところでの使用は禁忌であり、最近是非引火性、非爆発性の弗化有機物である麻酔剤(ハロタン、イソフルレン、セボフルレン等)が製造発売されているので、これらの麻酔剤を使用するのが推奨されている。

2) 局所麻酔について

痛みをとる薬の作用部位は、感覚を作る脳に作用するものと、そのための情報を障害部位から運ぶ抹消神経に作用するものと大別できる。局所麻酔はこの後者に属するもので、化学的に神経インパルスの伝導を遮断する作用がある。

数千年前からペルーやアンデスの現地人は、アマゾン側湿地斜面に栽培されるココアの葉を噛んで空腹や疲れを癒すことを知っていて、古い師がココアの葉を噛んだ唾液で痛みを癒していた。9世紀中ごろオーストリア人シェルツァーがペルーに渡り、その習慣がなお続いて所に目を付けて、ココアを噛むと舌の知覚を鈍麻することから、かなりの量のコカの葉を持ち帰り、ゲッチンゲンの高名な化学者ベラー(尿素の発見者)に託し、その弟子ニューマンの手に渡った。ニューマンは、酸アルコールで抽出し、それをラム酒で処理し、エーテル処理機で結晶を取出し、これが舌をしびれさせ、味を感じさせなくさせるココアの葉の有効成分コカインであった。

その8年後、スペインのマイツが蛙の足で、アンレップが動物や自分の皮膚で薬効を試し局所麻酔剤として使用しようとしたが、一般には関心を引かなかった。その後、フロイドがモルフィンを使い、その中毒者になっていた内科医の治療がうまくゆかず、気分的にくさっていたフロイドが当時嗜癖性は知られていなかったため、患者にコカインを与えてしまったのである。

フロイデは、コカインの生理作用を研究するために、ウィーン病院の医師カール・コレルを呼んで、

コカインが中枢神経系に作用しないで、局所的に感覚神経を麻痺させることを発見した。眼、耳、鼻、咽喉の手術や鎮痛用として使用されるようになると激痛ある被術者も終わりを告げ、手術のためにノックダウンさせてまで行う手術の必要が無くなった。

ヨーロッパに於いて行われていた局所麻酔下の手術は、短期間のうちに普及し、アメリカで発達し完成された。1885年、ジョンズホプキンス病院の外科医ハルシュテッドが、コカインを神経幹に注射して、その支配するところに広く無痛域を作ること成功し、全身麻酔や拔牙にまで応用された。

局所麻酔剤には、コカインの他、プロカイン、オムニカイン、キシロカイン、マーカイン等比較的長時間局所麻酔作用がある製品が市販されていて、ペインクリニックのブロック療法等に応用されている。

C. 発痛物質について

痛みを起こすものはどのような物質か。皮膚に硫酸とか苛性ソーダ溶液、強酸、強アルカリによる皮膚障害、塩素ガスによる眼の痛み、化学物質等が痛みを起こす物質であることは分かっているが、この仕組みについて研究が進んだのはここ10数年のことである。今まで、物理的な刺激による痛みの発生が主流であったが、疾病とか障害の痛み果たす化学物質の研究は、薬物治療の進展にも重要である。包丁で指を切る痛み、出血を水道で洗う痛み、皮を剥されたウサギの因幡の白ウサギのお話は有名な童話でもある。体液の浸透圧による痛みは低くても、高くても痛みを発するものである。浸透圧が体液の2倍以上に高まったり、低くなくても痛みの強さはドーズデペンデントに比例することが分かっている。また、注射の痛みは良く知られているが、溶液のPhが弱酸性になっていることもその一因である。無機酸でも有機酸でもほぼPhが2.5~3.0で痛みを起こし、イオン化されたアルカリの発痛閾値がその値付近であることが分かる。テスト用に作成された種々の化学物質を含んだ溶液を滴下し、自覚する痛みの強さをスライデイン・スケールの動きから回転媒紙に記録するといった、極めて簡単な方法である。この方法は、ヒトを対象として、神経も血管もそのままの標本を用いることであり、テスト中でも、不安、たじろぎ、ひっこめ反射、血圧や呼吸の変化などの全身反応で妨げられることがない利点がある。

このようにして得られた成果は、アセチルコリンやカリウム投与時に痛みがおこるまでの潜時は1~2秒で短い、セロトニンとかキニンは、10~20秒であり、物質の相違による痛み発生から、不飽和脂肪酸、燐脂質、蛋白、蛇毒などの作用が、数時間乃至日余の長い時間をかけて痛みを起こすものまである。

カリウムは、細胞外液では5mEq/lであるが、細胞内では20mEq/lであり、水泡底でみた発痛閾値は、15mEq/lであるから、損傷により細胞が壊れると、それより濃い濃度のカリウムが遊出して、近傍の神経末梢を刺激して痛みを起こしてることが

説明できる。

ヒスタミンは、低濃度で痒みを発生しその100倍濃度で痛みをおこす。しかも、感覚の発生は、痛みの方が早く、痒みの方が遅い。皮膚が傷ついたときには、細胞の壊れることばかりでなく、皮膚にある遊離ヒスタミンの作用が最小動脈の拡張を起こし、局所を発赤させ、浮腫を作る。皮膚が傷つくと血管の中に含まれるセロトニンは、血液凝固中に血小板が壊れて放出され、ことに血管外ではある種の頭痛では、抗セロトニン剤が有効であることから、中枢においてセロトニンが痛みを起こすことに関連したり、意識や睡眠に影響していることが問題になっている。

体外に取り出された血液や浸出液には、発痛物質などは検出されない。不活性の状態にあるからである。ところが、ガラスと接触すると数分後に痛みを起こし、ラットの子宮筋やモルモットの回腸の標本を収縮させる。ここで、水泡浸出液、肋膜浸出液、関節浸出液なども試されていて、究極血漿と同様な作用を示すことがわかってきた。ガラス接触でも活性化されるものは何かという研究が進められて、血漿蛋白の中の α 2グロブリン分画中に、そのものがあることが知れ、ブラジキニン様物質が同定される。ブラジキニンは、体の中に微量含まれていて、発汗と末梢の微細血管の調節といった生理作用を持っている。痛みの病態は、局所に蓄積し、また、これを壊す酵素が足りなくなってきた痛みをおこすと言われている。このように化学的な発痛物質が分かってくると、いらくさ刺傷、くらげ刺され、蜂毒、虫毒、蛇毒などの痛みがその成分の解明と共にだんだんと明らかになってきた。海水浴日光皮膚炎、放射線照射治療後の皮膚炎が、物理的刺激によって二次的に皮膚に化学物質遊離を越して、痛みを生じてくるとか、凍瘡を温めるときの痛みの機序までわかりつつある時代になった。

これは補体といった免疫学的な研究に発展してゆく。こうした化学物質が何れもが炎症をおこしうる条件を備えているところから、病気のときの痛みについても、実験的に調べようとする機運が盛り上がっている。

例えば、ブラジキニンを腹腔の中に細いビニール管を通して注入すると、「しめつけ感」「疝痛」といったものが起こり、それは腸管の痛みに似ていることから、いや空腹痛と同じである。月経痛様と記載され、ここにも同一物質を注入刺激としても感じる内容には個人差があることが如実に示されている。動脈内注入では、温感のあと焼灼感が起こり、やがて温感になって2~3分の間に消滅してゆくことをリン教授が台湾で行なったことである。また、リン教授は、人体実験の前にイヌにブラジキニンで起こさせた痛みがアスピリンの予防的投与により抑えられることを発見し、アスピリンの鎮痛作用が末梢性であることを明らかにした。

激痛のうち生命に影響する疾病に、くも膜下出血

がある。激しい後頭部痛と頸や肩の筋の緊張、髄液が血性になるのが特徴であるが原因は不明である。

フローレンスのシクテリは、動物の髄液の中に血液やブラジキニンを注入して「くも膜下出血」の痛みのモデルを作った。その仕組みとして考えられることは、髄液の中に出血すると、希釈され、浸透圧差で血球中の成分が遊出中に、セロトニンもキニンも含まれていて、神経末端側を敏感にする一方、毛細管に働いて拡張、透過性亢進、浮腫といった炎症状態を起こし、これが脳髄をする状態を起こすと考えられる。発痛物質は単独より協同する方が、量が少なくとも痛みの強さを激しくするので、虫毒やこのような病態では、相互作用が目される。

また、組織の炎症反応は、炎症をおこす物質の遊離によってはじまる。結合組織の中の肥伴細胞からは、ヘパリン（抗凝固因子）、ヒスタミン、セロトニンなどの炎症物質が遊離し、血漿蛋白の中にあるキニノーゲンからキニンが活性タンパク質分解酵素の働きで遊離してくる。また、プロスタグランジンがアラキドン酸の酵素的分解によって生じてくる。このように急性炎症のときには、ヒスタミン、セロトニン期、キニン期、プロスタグランジン期等があいついで経過する。今の焦点は、プロスタグランジンの感覚増強作用にあって、その中の数種のもの、痛覚過敏や痛みを起こし、あるものは神経細胞の興奮性を高めるものである。

プロスタグランジンは、精囊、平滑筋、神経系、卵巣、脂肪組織、眼などに作用する多価不飽和脂肪酸であるがその化学体は、生体のあらゆる組織に存在するらしく、感染に対する生体反応、流産、細胞レベルの調節機序に関与すると考えられる。

中でも数種のプロスタグランジンは、その合成や遊離が視床下部の体温調節機構を刺激して発熱をおこし、アスピリンがプロスタグランジンの生合成を抑制することにより、解熱作用を起こすであろうと考えられるようになった。

アスピリンの薬理作用のうち、解熱、炎症作用については、前述の事でわかるが、つい最近、鎮痛作用についても分かってくる。

プロスタグランジン的一种を皮内注射すると、温感や軽い痒みや感覚過敏をおこすことも分かってきた。低濃度では痒みをおこさなくとも、他の刺激に対して痛覚過敏の状態をおこし、ヒスタミンやブラジキニンと共同では、作用が相加的になる。

アスピリンは、痛みの感度を上げるプロスタグランジンの生成を妨げることによって、鎮痛作用をおこしてくる。例えば、日焼け皮膚炎をこすハイドロペロキサイドは、生成系とは別かもしれないが、これは持続する強い痛みを起こす。アスピリンの濃度と逆比例して、プロスタグランジンの生成は減少するし、アスピリン服用者には、プロスタグランジンの大量産生はおこらない。アスピリン連用者の解任期間は、服用していない産婦の平均より1週間余長く、娩出時間も延長するという。

また、ここ数年来、鎮痛剤による腎障害、胃腸管出血、細胞膜の透過性変化、そして血栓とプロスタグランジンとの関係が論じられてきた。今後は痛みの問題も微細血管に向けられてきて、膜や血管作動性物質の作用と神経活動との相互作用が大きくクローズアップされてくるであろう。

D. 疼痛の受容体について

1) 末梢の仕組み

生体の内外からの情報は、受容器という神経末端構造で受容され、これが興奮すると神経インパルスという信号になって、脳にむけて感覚神経経路を伝導してゆく。感覚情報のアンテナの役割をする受容器の多くは、特殊なエネルギーに反応するように分化している。例えば、網膜は圧より光に対して最も敏感に反応し、蝸牛のコルチ氏管が音波に最も鋭く反応するエネルギーが、その特殊な器官に対する適刺激であるといわれる。

しかし、痛みの受容器は、多くの分化した特殊受容器と違って、輻射熱、極低温等の刺激でも興奮される。

一般には、皮膚の痛みは、刺激が強い時に起こってくる。例えば、軽い圧迫は触や圧感をおこすが、強い圧迫は痛みを起こすし、温刺激で傷みを起こすときには、温感の百倍ものエネルギーを必要とする。こうした時、多少とも組織障害をおこすので、シェリントンは、痛みを起こす刺激を「侵害刺激」と名づけた。

2) 痛点

皮膚を針先のようなもので軽く突く時、痛く感ずる点を痛点という。1897年、フライは0.5gの馬毛を用いて250例の被験者で調べると、16%に無感覚、6.4%に触感、57.6%に痛感、20%に触感と痛覚があったと記載している。また、ピショップは1949年同様な方法でより詳しく調べて、痛覚の閾値は刺激部の大きさには寄らないとしている。これにより障害の大きさと痛みの強さとは、必ずしも一致しないことがわかる。

痛点分布があることは、皮膚面に不連続な感覚点があることになるのであるが、皮膚には針先よりずっと細い神経終末が網状に重なり合って分布していて、無痛点はそのギャップにあたるのであろうと考えられてきた。痛点が点状分布するかのようには脳で解釈されたことを意味している。因みに皮膚にはこうした痛点が1平方センチメートルあたり約200個もあって、圧点の25個、温点の3個、冷点の20個に比べると最多であるが、個体差がある。刺点は口蓋垂と頬内面にはなく、角膜には圧点が少ない。このような感覚店は、局所麻酔剤を滴下すると、冷覚、ついで刺痛覚が消え、触覚が後まで残る。これに反して、スプレー式で噴霧されるクロールエチルという冷却表面麻酔剤では、痛覚より触覚の方が先に消える。また、血管を圧迫により止めると最初に触覚がなくなる。

3) 痛みを起こすまでの経緯(末梢神経系)

従来から言われてきた痛みの伝達の神経機序は、自由終末が痛みの刺激の末梢受容器で、これから発した神経インパルスが α 8 とか C 繊維といった細い繊維によって伝導され、脊髄後根を介して脊髄に入り、視床、大脳皮質にいたるというものであった。しかし、これらの細い神経線維は、何も侵害刺激に対してのみ特異的に反応するのではなく、2 種類以上の刺激にも応ずることが分かってきた。

神経線維は、それぞれの太さとか髄鞘の有無で、伝導速度や電氣的性質が異なるが、神経線維の太さと感覚の質に、何が関係づけをさせるのかが問題である。従来から、最も太いものには、触覚、位置覚、振動覚が、中等度太さのものには痛覚と温度覚が、そして最も細いものに遅い痛みが関連づけられている。

4) 脊髄における伝導路

脊髄後根を介して、末梢からの感覚情報は脊髄に入るが、この入口にあたる後角部には数層の層構造があり、ネコでは 6 層を数え、末梢神経線維の種類も異なっている。相互に網様構造で関わりあっているとはいえ、4 層に皮膚の β 繊維、5 層に皮膚と筋 δ と内臓からの入力、第 6 層に固有感覚が入力する所となり、それが脊髄の中で分化している上行系および下行路で整然と走っている。

5) 痛みを起こすまでの経路(脊髄から脳へ)

脊髄から脳に向けて上向する痛みに関する伝導系について、動物における

脊髄視床路の上行系路は、①脊髄一視床路(毛帯系とも呼ぶ)は、シナプス連絡が少なく、速い伝導を司り、局在性のよい速い痛みの受容に関係するもので、視床腹側基底核中継する。この経路を介して、上行する感覚入力の選択や変調が行われ、少なくとも一部分は痛みの感覚の弁別次元神経学的の基礎を持つものとみられる。②脊髄一網様体系・脊髄一中脳系・旧脊髄一視床系の 3 種がある。

6) 痛みの性質について

痛みの性質や経過は、発生部位、刺激の種類、持続時間などにより影響を受ける。一般には表在性(皮膚や粘膜痛)と深部痛(体性痛と内臓痛)に分類できる。皮膚における研究は、物理学的刺激によるものが大部分であり、深部と内臓における研究は乏しく、病態と密接に関係ある化学刺激による神経活動の研究も今後の研究に待つところ大である。

①表在痛: 皮膚痛は対外からの侵害防御の役割を果たしているため、局在性、性質、持続時間などは的確で、閾値も一定しており、痛むといった不快感ではない。皮膚痛には、発生時期によって 2 種類に分けられる。針突きに即時に応じる鋭い痛みと、その後の性質の違った別の痛みである。加熱円筒を皮膚に接近させた時にも同様で、直接的熱刺激に対応する鋭い痛み、熱刺激によって二次的に起こされる皮膚内の化学変化による第 2 のチリチリする痛みのごときである。最初の痛みは、発生も消失も早い、次の痛みは発生も遅れ、消褪するにも時間がかかる。粘膜痛・口蓋粘膜では鋭く、頬粘膜ではチリチリ

感を、眼球粘膜や鼻粘膜、亀頭のような感受性の高い粘膜では、別の感じを起こす。その理由は感覚神経分布の様式によるものとされている。

②深部痛: 深部痛とは、痛みに敏感な皮下の組織からおこったものをいう。例えば、筋膜、血管、骨膜、靭帯、腱、内臓諸臓器などであり、局在性に乏しく、瀰漫性である。随伴症状として、病巣から離れた部位に、皮膚圧痛や感覚過敏を生じ、自律神経症状と深部圧痛、筋緊張の亢進が見られる。

a. 体性深部痛: 局在性に乏しく、広範囲にわたり、障害部から他の健常部に放散する。刺激が強いと局在は不明確になり、刺激時間が長いと、痛みはより瀰漫性となる。体性深部組織では、痙攣とか「こむらかえり」のときの筋痛、疲労筋の痛み(多分乳酸等)化膿(白血球成分や浸出液の化学的的刺激)、尿酸塩結晶の蓄積刺激による痛風の関節痛、関節内出血がある。筋の中にある無髄の神経線維は、筋の伸展でも、反復刺激による強い張力を発生する時にも興奮しないで、機械的加圧、ヒッカキ、筋温の低い時、血流停止時に興奮するが、痛みとの関係はわかっていない。

b. 内臓痛: 通常は激しい痛みで、局在性は不明確ではあるが、関連痛は、皮膚に投射されるから局在性が明確である。しかし、自分で内臓痛を経験していないと、その表現の理解は難しい。内臓痛の起こる模様は、皮膚や筋などとは異なって特異的であり、触、刺、温度刺激にも応じない。日常経験されるのは平滑筋の痙攣性収縮(例えば腸の痙痛、腸閉塞、結石、分娩時の子宮収縮)や炎症性膀胱の拡張、伸展、ねじれ(卵巣嚢腫の茎捻転)圧迫(腫瘍)とか胃酸過多などの虚血や化学的刺激(炎症)が上げられる。肺臓はほとんど感覚はないが、肋膜炎のときには壁側肋膜炎がある。

第 2 の特徴は、痛みの起因のあるところから遠い部分に、放散ないし関連する痛みや痛覚過敏帯が出現するところがある。これは皮膚関連痛と呼ぶ。

例えば、呼吸器疾患での側胸痛(ここは肋間神経痛支配)狭心症などの前胸一左肩一左上腕痛、虫垂炎のときの心窩部痛、胆石発作と肩甲痛などは、いずれも脊髄における感覚入力の相互作用によるもので、皮膚からの経路を遮断すると、元の内臓痛も軽減する。

c. 虚血による痛み: 四肢の血流障害(パージャー氏病、レイノー氏病)、心臓を養う血管の閉塞やスパズム(狭心症、心筋梗塞)、のように血流が阻害されていても筋運動が行われなければならない状態では、激痛が起こることが多い。虚血によって物理的な血液の流入量委が減って酸素の供給不足となる。局所アシドーシスがおこると神経末端受容器の興奮性が亢進する。その上、歩行や鼓動のような心臓の鼓動という筋収縮による代謝面で発痛物質の遊離と、それを破壊する酵素活動の抑制が起こる。そこに局所循環の停止によって、この物質の希釈や運び去る能力が減少するので、局所で発痛物質濃度が亢進し、

敏感になった神経終末を刺激して、あの激しい痛みを起すことになると考えられる。

健側と患側とで比較した実験では、アドレナリン様物質が観測で高濃度であること、その血液が蛙摘出心臓標本のイノトロピック作用が著名に増加しているとか、ヒスタミンレベルも急性痛のときには、著名に増加しているとか、痛みを伴う中枢損傷血中髄液中にもヒスタミン量が増加しているともいう。

片頭痛の発作時に、血中セロトニンレベルの急激な低下がおこること、それに伴ってその分解産物の尿中排泄の増加が観察されている。実験的にもレセルピンを注射してセロトニンレベルを低下させると片頭痛が強くなり、セロトニン注射で補うと痛みを緩解することが報告されている。

d. 精神的な痛み：痛みというどこか器質的な障害があることを考えるが、それがなかなか見つからない場合に限って、「精神的な痛み」という。痛みには生理的な感覚受容と精神反応を考慮することが重要である。痛みは防御反射の精神的要因で、この情動反応の精神的な因子と比べれば痛みの学説などは比較的小さいものである。

個人の感受性やその耐応性が異なり、訴えが感覚より反応に主点がおかれていることは忘れてはならない。

また、痛みの測定は、痛みは正常時には存在しないので、大変難しいことであるが、動物に痛み刺激を与えて、行動的に鳴声、血圧変動、呼吸の乱れ、のけぞり、瞳孔散大、表情の動きなどの記録から、電気刺激のみならず、種々の化学物質による疼痛反応をおこさせ、それを薬物の種類、量から電気刺激のみならず種々の化学物質による疼痛反応を起こさせ、それを薬物の種類、量からみる抑制程度の検討から、鎮痛剤の効果が考察されている。しかし、動物に苦痛を与えることになり、動愛法に触れることが多いのでこの類の実験ができにくくなっている。

E. 催眠鎮静薬および鎮痛薬

麻酔関連領域では主として使用される催眠鎮静薬と術後痛や癌性疼痛に使用される鎮痛剤は、ジアゼパム、ミダゾラム、モルヒネがあるが、これらの拮抗薬は、フルマゼニル、ナロキソンがある。

催眠鎮静薬のほとんどは、ベンゾジアゼピン誘導体および類似化合物であり、眠気、健忘、注意力・集中力・反射運動能力などの低下をきたし、薬剤の影響が翌朝以降に及ぶことがあるので、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作の従事させないよう注意する。また、大量連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分おこない、容量を超えないよう慎重に投与する必要がある。大量投与または連用中における投与量の急激な減少ないし投与中止により、禁断現象が出現することがあるため、投与を中止する場合には徐々に減量する。これらの薬剤の過量投与時、うとうと状態から昏睡までの中枢神経抑制作用に基づく症状が現れ、処置として症状に応じて催吐、胃洗浄、活性炭による吸着、フルマ

ゼニル（ベンゾジアゼピン受容体拮抗薬）の投与がある。なお、フルマゼニルを癲癇患者に投与してはならない。投与した薬剤が特定されないままにフルマゼニルを投与した患者で、新たに催眠鎮静薬を投与する場合、催眠鎮静薬の鎮静・抗痙攣作用が変化、遷延する恐れがある。

また、オピオイド受容体に作用する麻薬性鎮痛薬は、連用により、薬物依存性を生じることがある。長期間投与されていた患者では、急激な減量や中止により退薬症状（あくび、悪心、嘔吐、下痢、不安、震戦、悪寒など）が現れることが有る。拮抗性鎮痛薬においても依存性を生じる可能性があり、さらに、麻薬依存患者では麻薬拮抗作用があるため禁断現象を誘発するおそれがあるので、慎重に投与する。また、これらは、脳幹の呼吸中枢を介して、容量依存性に呼吸抑制を生じる。呼吸回数が著名に減少し、血中二酸化炭素濃度の上昇に対する換気反応亢進が抑制される。喘息の患者、呼吸抑制のある患者、閉塞性の肺疾患のある患者には注意深く、低用量を投与する。呼吸抑制の結果、頭蓋内圧を上昇させる可能性があり、頭部障害がある患者または頭蓋内圧が上昇している患者には、最大限の注意を払って投与する。呼吸抑制に対して麻薬拮抗薬ナロキソンが有効であるが、ナロキシンの作用時間が短いので、繰り返し投与が必要な場合が多い。

非ステロイド性消炎鎮痛薬はプロスタグランジン合成阻害剤により、胃腸障害（潰瘍を含む）を発症する危険性がある。内服時には制酸薬を同時に内服することも胃腸障害を避けるうえで有効である。腎血流量の低下および水・ナトリウムの貯留が起こるため、腎障害を悪化させる可能性がある。また、血小板凝集抑制が起こる可能性があり、手術後の炎症および腫脹の緩解、鎮痛に用いる場合は、特に出血に注意する必要がある。

II. おわりに

以上、痛みに関する事項について述べてきたが、動物の苦痛除去は、全身麻酔を必ず施す必要があるが、実験処置による苦痛度を十分考慮し、重度な侵害刺激が予測されるときには、必ず非ステロイド性鎮痛剤等もあわせ使用する必要性がある。

参考文献

- 1) 清原廸夫：痛みと人間、日本放送出版協会、1～235、1976
- 2) 倉林 讀監・訳：ラボラトリーアニマルの麻酔、1～361、1998.
- 3) 横田敏勝：臨床医のための痛みのメカニズム、南江堂（東京）、1～164、1990.
- 4) (社)日本麻酔学会編：医薬品等適正使用推進施行事業—麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン、1～258、2003.